

# ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Л.Е. Радецкая, Н.С. Дейкало, Л.Я. Супрун

## ГОРМОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Витебский государственный  
медицинский университет

Сложность и актуальность проблемы эндометриоза обусловлены высокой частотой заболеваемости и недостаточной эффективностью как консервативного, так и хирургического лечения. Гормонотерапия при эндометриозе направлена на подавление функции яичников и индукцию гипозэстрогенового статуса в организме. С этой целью в зависимости от клинической ситуации могут применяться агонисты рилизинг-гормонов, гестагены, эстроген-гестагенные средства [2, 3, 4, 5, 7, 8].

Целью исследования явился анализ клинической эффективности и безопасности различных видов гормонотерапии у больных эндометриозом.

Анализу подвергнуты результаты лечения больных наружным и внутренним эндометриозом, находившихся на лечении в городской клинической больнице №3 г. Витебска в период с 1986 по 2000 годы. За указанный период пролечено 1082 женщины. Сравнительный анализ эффективности гормонотерапии проводился по ряду параметров: клинической эффективности (уменьшение болей, прекращение ациклических кровянистых выделений из матки, уменьшение очагов эндометриоза и величины менструальной кровопотери), выраженности побочных эффектов. Отдаленные результаты изучены методом анкетирования. Для гормонотерапии больных эндометриозом использовали норколут у 286 пациенток, 17-оксипрогестерон капронат – у 282, депо-провера – у 177 человек, ригевидон – у 142, марвелон – у 101, дуфастон – у 13, агонисты рилизинг-гормонов (золадекс и декапептил) – у 16, дановал (данол) – у 17, гестринон (неместран) – у 9 человек, тризистон – у 39 женщин (в период 1988-1990 годы). У 113 больных при-

ем гестагенов сочетали с антиэстрогенными средствами (тамоксифеном).

При приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) положительный клинический эффект отмечен у 86,2% женщин. На фоне приема марвелона и ригевидона значительно уменьшались или исчезали боли внизу живота и менструальная кровопотеря, ослабевали проявления диспареунии и масталгии при наличии последней. Уменьшались или прекращались межменструальные кровянистые выделения из половых путей. Наименьшая клиническая эффективность и наибольшее количество побочных эффектов (тошнота в 18% случаев и др.) отмечено у больных эндометриозом при приеме тризистона.

При приеме гестагенных средств у 82,3% женщин исчезали или становились менее интенсивными тазовые боли, у 75% уменьшалась диспареуния. У 46,8% больных зафиксировано значительное уменьшение размеров эндометриоидных очагов. Применение тамоксифена в сочетании с депо-провера оказалось наиболее эффективным при эндометриозе матки и сочетании последнего с миомой: в 91,3% случаев отмечено уменьшение интенсивности маточных кровотечений, в 53,1% добились прекращения роста миомы.

Золадекс давал наиболее быстрый и выраженный клинический эффект в виде уменьшения очагов эндометриоза, исчезновения болей и/или прекращения кровотечений у всех больных. В то же время, начиная с 3-го месяца приема, 13 больным из 16 потребовалось назначение прогестинов в связи с развитием выраженных побочных эффектов. Таким образом, результаты наших исследований подтверждают литературные данные о том, что а-ГнРГ являются эффективными средствами в лечении эндометриоза. Однако высокая стоимость и наличие системных влияний на организм ограничивают возможности их применения. Кроме того, наши наблюдения совпадают с литературными данными [7] и еще в одном аспекте: через 5-11

месяцев после отмены а-ГнРГ, как правило, симптоматика эндометриоза возобновлялась практически в полном объеме.

Использование антигонадотропинов (даназол, дановал) привело к уменьшению болей и интенсивности кровотечения у 7 женщин, у 8 пациенток эффект был недостаточным. В двух случаях отмечена резистентность к препарату: на фоне длительного приема дановала (8-12 месяцев) эндометриоз сохранял активное течение. У всех больных прием дановала сопровождался развитием выраженных побочных реакций (головная боль, повышение АД, увеличение веса, потливость, акне, депрессия и др.).

Из побочных эффектов гормонотерапии наиболее частыми были межменструальные «мажущие» кровянистые выделения. Они имелись у 18,3% женщин, принимавших марвелон, у 1,5% – ригевидон, у 5,8% пациенток, получавших депо-провера в лечебном режиме, и у 85,8% – в контрацептивном. С другой стороны, на фоне приема марвелона в 2,4% случаев отмечено прекращение менструаций, что повлекло за собой отмену препарата. В 4,5% случаев женщины, принимавшие марвелон, и в 9% – тризистон, жаловались на чувство тошноты. Увеличение веса отмечено у 2,8%-6,7% пациенток, получавших высокие дозы гестагенов. Наибольшее количество осложнений и побочных эффектов возникало при приеме дановала, что послужило основанием для практически полного отказа от использования этого препарата в нашей практике. Сопоставимые с дановалом результаты получены при пользовании гестриноном. Из эстроген-гестагенных препаратов не рекомендуются для больных эндометриозом двух- и трехфазные (антеовин, тризистон, криквилар). Применение ригевидона и марвелона давало сопоставимый лечебный эффект, оба препарата хорошо переносились пациентками.

Учитывая вышеизложенное, гормонотерапия должна подбираться с учетом возраста и индивидуальных особенностей больной. При тяжелых формах эндометриоза гениталий, особенно у женщин после 40 лет, целесообразно выключение

менструальной функции по типу «псевдобеременности». Показанием к выключению менструальной функции являются: 1) случаи сочетания эндометриоза и гиперпластических процессов эндометрия; 2) возраст больных старше 45 лет, когда применение депо-провера позволяет обеспечить «мягкое» выключение менструальной функции и ликвидацию меноррагий; 2) наличие противопоказаний к длительному применению эстрогенсодержащих средств. Нами использованы следующие схемы терапии: депо-провера внутримышечно по 150 мг 1 раз в 2 недели 2 месяца, затем 1 раз в 3 недели 3-4 месяца, затем 2-3 инъекции с интервалом в 3 месяца. На фоне приема депо-провера в лечебном режиме менструации прекращались через 1-2 месяца. Альтернативой депо-провера является 17-оксипрогестерона капронат, 12,5% раствор которого в дозе 500 мг вводился внутримышечно 2 раза в неделю. Норколут, примолут-нор или дуфастон в непрерывном или контрацептивном режимах назначали при малых формах эндометриоза, или при сочетании аденомиоза и миомы матки (следует помнить, что введение высоких доз гестагенов при наличии миоматозных узлов вызывает рост последних). На наш взгляд, в лечении больных эндометриозом дуфастон не имеет преимуществ в сравнении с норколутом, так как слабое андрогеноподобное действие норколута, которое отличает его от дуфастона, при эндометриозе оказывает положительный лечебный эффект.

Использование агонистов ГнРГ считали целесообразным при тяжелом эндометриозе в молодом возрасте, особенно при экстрагенитальных его локализациях, в случаях эндометриоза, сопровождающегося бесплодием. Следует отметить, что наиболее эффективным методом лечения бесплодия при эндометриозе любой локализации является аутосеротерапия – внутрикожное введение аутосыворотки. Эффективным методом лечения бесплодия, более экономичным и обладающим меньшими побочными эффектами и последствиями для организма, в сравнении с а-ГнРГ, является проведение мониторинга

лапароскопии с санацией очагов. При неэффективности вышеуказанных методов лечения целесообразно применение агнРГ.

При бессимптомном течении эндометриоза, малых формах его, в целях профилактики рецидива после комплексного лечения или органосохраняющих операций, а также при сочетании эндометриоза с хроническим воспалительным процессом гениталий, миомой матки небольших размеров нами назначались эстроген-гестагенные препараты (КОК) с превалированием гестагенов (овидон, ригевидон, марвелон). После удаления одного из яичников или резекции их также целесообразно проводить гормонотерапию КОК, учитывая, что эти больные, как правило, находятся в стадии «срыва адаптации» [1, 2]. Вопрос о необходимости гормонотерапии после органосохраняющего оперативного лечения в случаях бесплодия продолжает дискутироваться в мировой литературе [3, 4, 5, 8]. Есть данные, что применение гормонотерапии не повышает эффективности оперативного лечения [5]. Поэтому этот вопрос во всех случаях должен решаться индивидуально.

Боязнь наступления нежеланной беременности, отсутствие уверенности в надежности метода контрацепции усугубляют чувство тревоги, являются дополнительным источником беспокойства. Особенно это актуально для больных эндометриозом, учитывая наличие у них такой характерологической черты, как повышенная тревожность. Обеспечение надежной контрацепцией уменьшает экспрессивность стрессорных факторов жизни и является патогенетическим фактором лечения больных эндометриозом. Нами назначались различные варианты гормональной контрацепции (КОК, мини-пили, депо-провера), при этом всегда предусматривался и их лечебный эффект. В настоящее время, наряду с не уступающим свои позиции ригевидоном, который мы считаем классическим препаратом для лечения эндометриоза, можно рекомендовать такие КОК, как жанин, логест, новинет. Для профилактики явлений депрессии, которые

могут развиваться на фоне использования гормональной контрацепции вследствие изменения под влиянием гестагенов метаболизма триптофана, ведущего к снижению уровня пиридоксина, с успехом использовали препараты витамина В<sub>6</sub> в дозе 40 мг в сутки (Sol.Pyridoxini 5% – 1 ml в/м ежедневно или Pyridoxalphosphatum 0,02 два раза в день per os).

При сочетании эндометриоза с гинекологической патологией, подлежащей хирургическому лечению (миома матки больших размеров, рецидивирующая гиперплазия эндометрия), наличии эндометриоидных кист яичников выполнялось хирургическое лечение. После операции всем больным назначались реабилитационные мероприятия, включающие седативную терапию, препараты, улучшающие микроциркуляцию и обладающие антиоксидантными свойствами.

Схема лечения избиралась в соответствии с конкретным вариантом течения заболевания.

Согласно разработанной нами адаптационной концепции развития и прогрессирования эндометриоза, эндометриоидная болезнь – это заболевание всего организма, которое имеет две стадии – пролиферативную и деструктивную [2]. На пролиферативной стадии в крови больных наблюдается относительная или абсолютная гиперэстрогения, что обуславливает целесообразность применения препаратов преимущественно прогестагенного воздействия. Клиническим маркером данной стадии является выраженный болевой синдром и повышение лимфоидно-сегментоядерного коэффициента (коэффициента естественной резистентности организма) выше 0,5. При деструктивной стадии процесса, характеризующейся резкой гиперпрогестеронемией в фолликулиновой фазе менструального цикла (обратной динамикой прогестерона в течение менструального цикла) и величиной лимфоидно-сегментоядерного коэффициента менее 0,5, предпочтение следует отдавать эстроген-гестагенным препаратам. Другими словами, например, после оперативного удаления эндометриоидных кист яичников

мы считаем обязательным назначение КОК на срок не менее 6 месяцев.

Таким образом, результаты нашей работы согласуются с мнением ряда зарубежных исследователей проблемы эндометриоза. Все методы гормонотерапии, включая а-ГнРГ, сопоставимы друг с другом по эффективности. При этом самые современные лекарственные средства оказались, к сожалению, и наиболее агрессивными, не говоря об экономических аспектах их применения. Отсутствие существенных преимуществ одного препарата над всеми остальными свидетельствует об ограниченной эффективности самого подхода к терапии больных эндометриозом путем подавления образования эстрогенов. При назначении гормонотерапии всегда следует помнить, что эндометриоз – это пружина, и чем сильнее ее сожмешь, тем сильнее она потом может ударить. Выход мы видим в смещении акцентов с гормонотерапии на комплексное лечение, которое позволяет добиться эффекта при наименьшем отрицательном влиянии на здоровье пациентки [2]. Эта позиция согласуется и с выводами зарубежных исследователей, которые констатируют, что в последние годы концепция фармакотерапии эндометриоза в целом претерпевает существенные изменения: происходит смещение от эндокринных к иммунным механизмам [6]. Терапия больных эндометриозом в обязательном порядке должна включать коррекцию нарушенного тканевого гомеостаза, иммунного дисбаланса и аутоиммунных нарушений, снятие напряжения защитно-адаптационной реакции, устранение дисбиоза кишечника и влагалища, как правило, имеющих место у этих больных в связи с часто повторяющимися стрессорными ситуациями и зачастую неоднократно проводимой антибактериальной терапией.

Успех лечения зависит от состояния адаптационных механизмов организма, длительности заболевания и наличия сопутствующей патологии.

1. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации.- М. - 1993.- 330с.
2. Радецкая Л.Е., Супрун Л.Я. Эндометриоидная болезнь (патогенез, диагностика и лечение). - Витебск, 2000. - 115с.
3. Супрун Л.Я. Эндометриоз: Патогенез, лечение.- Минск:Беларусь,1987.- 127с.
4. Bergqvist A., D'Hooghe T.// Hum. Reprod. Update. - 2002, V.8, N 1.-P.79-83.
5. Donnez J., Chantrain F., M. Nissole// Hum. Reprod. Update. - 2002, V.8, N 1.- P.89-94.
6. Gleicher N.// Acta. Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.-1994.-Vol. 159.-P.15-17.
7. Miller J.D., Shaw R.W., Casper R.F. et al.// Fertil. Steril.-1998.-Vol. 70 (2). - P.293-296.
8. Schweppe K.W.// VI World Congress on Endometriosis. - Quebec, 1998.-P. 76.

#### SUMMARY

#### L.Radzetskaya, N.Dejkalo, L.Suprun HORMONAL THERAPY OF PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS

The aim of the study was to provide an overview of the different methods of hormonal therapy options for endometriosis. Available medical options include GnRH agonists, danazol, progestogens and oral contraceptive agents. Most of these agents produce disease regression, however, they do not prevent recurrence, and are associated with side-effects. Methods used for improving adaptive possibilities of the organism were proposed to add to hormonal methods for treatment of patients with endometriosis.

\*\*\*\*\*